

Title	低コンプライアンス膀胱に関する検討：低コンプライアンス膀胱の形態学的検討
Author(s)	大西, 規夫; 貴島, 洋子; 橋本, 潔; 際本, 宏; 江左, 篤宣; 杉山, 高秀; 朴, 英哲; 栗田, 孝
Citation	泌尿器科紀要 (1994), 40(8): 657-661
Issue Date	1994-08
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2433/115337">http://hdl.handle.net/2433/115337</a>
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

## 低コンプライアンス膀胱に関する検討

### — 低コンプライアンス膀胱の形態学的検討 —

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

大西 規夫，貴島 洋子，橋本 潔，際本 宏

江左 篤宣，杉山 高秀，朴 英哲，栗田 孝

## MORPHOMETRIC STUDY OF LOW COMPLIANT BLADDER

Norio Ohnishi, Yoko Kishima, Kiyoshi Hashimoto,

Hiro Kiwamoto, Atsunobu Esa, Takahide Sugiyama,

Young-Chol Park and Takashi Kurita

*From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine*

Low compliant bladder is an important cause of detrusor dysfunction, although its cause is unknown. Two groups of patients who developed low compliant bladder have been studied by the morphometric technique. One group consisted of patients with neurogenic low compliant bladder, and the other group consisted of patients with non-neurogenic low compliant bladder. Control materials were obtained from postmortal samples offered from the department of anatomy. Bladder wall samples were obtained during bladder augmentation surgery. Morphometric computer analysis was used to measure the proportions of connective tissue and muscle layer in the bladder wall samples. In the non-neurogenic group, there was a significant increase in connective tissue and a marked decrease in muscle layer proportion than the control group. On the other hand, there was a mild increase in connective tissue, but no decrease in muscle layer proportion was observed in patients with neurogenic low compliant bladder.

Comparison of the results obtained from the two groups suggested that low bladder compliance in neurogenic patients is mainly caused by functional alteration of the bladder wall, whereas that in non-neurogenic patients is caused by an organic change of the bladder wall.

(Acta Urol. Jpn 40: 657-661, 1994)

**Key words:** Low compliant bladder, Morphometric study

### 緒

### 言

### 方

### 法

膀胱コンプライアンスの低下は膀胱平滑筋の肥大，結核，放射線照射，悪性腫瘍，その他神経障害などにより起こるといわれているが，その病因は今なお不明な点が多い。しかし病理組織学的には一般に膀胱壁の線維化によるといわれている<sup>1)</sup>。

われわれは神経因性膀胱症例と非神経因性膀胱症例を比較し，神経因性膀胱症例では非神経因性膀胱症例ほど膀胱壁の線維化傾向は認めなかったことを報告した<sup>2)</sup>。今回低コンプライアンス膀胱等の病的膀胱症例だけでなく，正常膀胱例も加えて比較，検討を行ったので報告する。

低コンプライアンス膀胱症例はいずれも薬物療法や清潔間欠的導尿法といった保存的治療に抵抗性で，膀胱拡大術を施行した神経因性膀胱10例，非神経因性膀胱機能障害症例7例である (Table 1)。神経因性膀胱の診断は既往歴，理学的所見，尿流量測定，残尿測定，膀胱内圧測定，排尿時膀胱造影等より行った。うち2例は幼児期に両側水腎症で他院より紹介され，典型的な神経障害に伴う排尿障害のパターンを呈していたが (under-active bladder, 腹圧排尿，尿失禁)，明らかな原因は不明であった。一方，非神経因性膀胱機能障害例は既往歴を参考とし，膀胱内圧測定，膀胱造影で低容量，低コンプライアンス膀胱を呈し，尿流量

Table 1. Background of patients

神経因性膀胱群 10例	
年 齢	6～66歳 (平均30.4歳)
男 性	1例, 女 性 9例
原疾患	分 脊 椎 2例
	仙骨形成不全 1例
	子宮癌術後 4例
	直腸癌術後 1例
	原因不明 2例
非神経因性群 7例	
年 齢	16～63歳 (平均44.4歳)
男 性	3例, 女 性 4例
原疾患	膀 胱 結 核 3例
	薬剤性萎縮膀胱 1例
	放射線性膀胱炎 2例
	間質性膀胱炎 1例

測定が良好で、残尿のないものとした。薬剤性萎縮膀胱症例の1例は小児期に急性骨髄性白血病に対し施行された化学療法のうちシクロフォスファミドによる副作用と考えられた。放射線性膀胱炎の2例はいずれも子宮頸癌術後に対する放射線照射症例であるが、尿流量も良好で、残尿もなく非神経因性膀胱例とした。正常膀胱例は当大学解剖学教室より膀胱体部組織標本を排借した。ゆえに正常膀胱例の性別、年齢、死因等、詳細は不明である。

膀胱壁線維化の評価法として組織標本を弱拡大40倍で鏡検し、筋線維の最も密なる部分（おもに中層の輪状筋～外層の縦走筋に相当する）の筋成分、結合織成分を区分けした後、日本アビオニクス社製画像解析装置エクセルⅡを用いてそれぞれの成分比率を求めた。以上の操作を1症例につき10視野前後行った。また上皮および上皮下領域についても鏡検を行った。

## 結 果

上皮、上皮下領域は神経因性膀胱症例、非神経因性膀胱症例それぞれ粘膜の剝離やびらんを5例ずつ、上皮下の浮腫を6例および4例、炎症細胞浸潤を7例および5例に認めた。また神経因性膀胱症例の2例、非神経因性膀胱症例の1例に扁平上皮化生を認め、いずれも慢性炎症性的変化であった。

筋成分は非神経因性膀胱症例では著明な筋成分の萎縮、減少を認めたが、神経因性膀胱では特に変化は認めなかった (Table 2)。一方、結合織成分に関しては神経因性膀胱は正常膀胱に比し軽度の結合織成分の増加を認めたが、非神経因性膀胱症例では筋成分の減少に伴う結合織成分の増加がさらに顕著であった (Table 3)。放射線照射の影響を除くため、放射線治療を

Table 2. Fraction of muscular tissue

Normal subjects (n = 10)	60.97 ± 12.05	] NS ]	] ** ]	] ** ]
Neurogenic patients (n = 10)	64.00 ± 11.97			
non-Neurogenic patients (n = 7)	51.27 ± 12.89			
NS : Not significant    **: p<0.01				

Table 3. Fraction of connective tissue

Normal subjects (n = 10)	13.72 ± 3.45	**	**	**
Neurogenic patients (n = 10)	19.04 ± 5.92			
non-Neurogenic patients (n = 7)	28.43 ± 14.34			
** : p<0.01				

Table 4. Fraction of muscular tissue for cases without irradiation

Normal subjects (n= 10)	60.97 ± 12.05	] NS ]	] ** ]	] ** ]
Neurogenic patients (n= 6)	65.32 ± 9.60			
non-Neurogenic patients (n= 5)	47.65 ± 16.85			
NS : Not significant    **: p<0.01				

Table 5. Fraction of connective tissue for cases without irradiation

Normal subjects (n= 10)	13.72 ± 3.45	**	**	**
Neurogenic patients (n= 6)	19.64 ± 5.67			
non-Neurogenic patients (n= 5)	29.55 ± 14.48			
** : p<0.01				

Table 6. Connective tissue / muscular tissue

Normal subjects (n = 10)	0.25 ± 0.08	] NS ]	] ** ]	] ** ]
Neurogenic patients (n = 10)	0.29 ± 0.06			
non-Neurogenic patients (n = 7)	0.63 ± 0.35			
NS : Not significant    ** : p < 0.05				



Fig. 1. Case 1. A (upside) and B (downside). (H&E stain, X 40)

Microscopic appearance. A: The epithelium is lined with keratinized squamous cells. B: There was a mild increase in connective tissue, but no increase in muscular layer proportion.

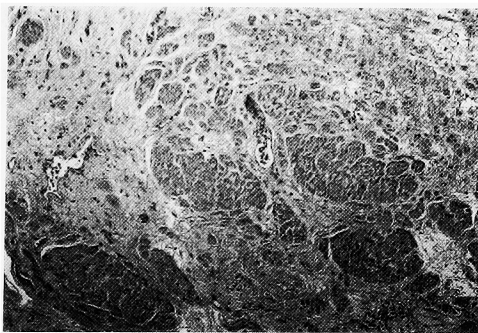


Fig. 2. Case 2. (H&E stain,  $\times 40$ )

Microscopic photograph shows that there was a significant increase in connective tissue and a marked decrease in muscular layer proportion.

受けていない症例にかぎって比較を行ったが、同様の傾向を示した (Table 4, 5). 筋, 結合繊成分比率 (結合繊成分/平滑筋成分) では非神経因性膀胱症例では膀胱壁の線維化が著明であったが, 神経因性膀胱では特に線維化傾向は認めなかった (Table 6).

ここで両群の代表症例を呈示する.

症例 1: 子宮癌手術, 放射線治療後 4 年を経た, 低コンプライアンス膀胱を呈す 66 歳, 女性. 上皮は角化した重層扁平上皮で被われ (Fig. 1A), 筋成分には著変を認めないが, 筋組織間の結合繊は軽度増加していた (Fig. 1B).

症例 2: 35 年前に腎結核で左腎摘除術を受けている 39 歳の萎縮膀胱男性. 筋は萎縮, 筋成分は激減し, 結合繊成分の著明な増加を認めた (Fig. 2).

## 考 察

膀胱コンプライアンスの低下は種々の病因により起こるが, 神経因性膀胱では膀胱の高圧状態に伴う平滑筋組織の断裂や線維化による膀胱壁の器質的变化に基づくものとされている<sup>1)</sup>. 一方, 清潔間欠的導尿法を行うことにより低コンプライアンス膀胱の一部の症例で膀胱コンプライアンスの改善が認められる<sup>3)</sup>. しかし膀胱壁の線維化といった器質的变化にまで至った症例が, 清潔間欠的導尿法による膀胱の低下化のみで膀胱壁の柔軟性の回復がえられるものかどうか疑問に思われる. そこで保存的治療に抵抗性で, 膀胱拡大術を施行した症例を対象として手術中に採取した膀胱組織をいて線維化の程度につき検討を加えたところ, 神経因性膀胱症例では非神経因性膀胱症例に比べて筋成分の減少, 萎縮, 結合繊成分の増加といった膀胱壁の線維化傾向は認めなかった<sup>2)</sup>. しかしこれはあくまで病的膀胱間での比較であるため, 今回正常膀胱例を加えて改めてその比較, 検討を行った. まず正常平滑筋成分に関し, 近藤ら<sup>4)</sup>は犬を用いて重量比より 69.8% が平滑筋成分で, 残り 30.2% がコラーゲンから構成されており, 両側仙骨神経を切断した群では有意にコラーゲンの比率が増加していたと報告している. Gilpin ら<sup>5)</sup>はヒト膀胱組織写真を格子分けし, 平滑筋細胞の mean profile areas (MPA) を算出している. それによるとコントロール群の MPA は男性例  $47.00 \pm 4.49 \mu^2$ , 女性例  $47.1 \pm 1.33 \mu^2$  と性差なく, また年齢差も認めなかった. 一方, 閉塞群では平滑筋成分 (MPA) が平均  $64 \mu^2$  と増加していたと報告している.

他方, 結合繊成分に関して正常組織では Swaiman ら<sup>6)</sup>は 25% 以下であると報告している. また Shapiro<sup>7)</sup>は種々の膀胱組織をコンピューターを用いた筋・結合繊成分の立体定量解析を報告している. それによると結合繊成分は死産の脊髄髄膜瘤では  $34.7 \pm 4.4\%$ , 脊髄髄膜瘤生検標本  $33.2 \pm 4.8\%$ , 脊髄髄膜瘤膀胱拡大術施行組織  $29.5 \pm 2.23\%$ , 非脊髄髄膜瘤死産児  $18.2 \pm 1.7\%$ , 正常生検組織  $10.6 \pm 2.0\%$  と, 脊髄髄膜

瘤患児の結合織成分の著明な増加を報告している。このように報告者や測定方法などにより正常膀胱組織像も若干のひらきがある。今回われわれが測定した正常膀胱組織は筋成分  $60.97 \pm 12.05\%$ 、結合織成分  $13.72 \pm 3.45\%$  で、測定組織数、測定視野数、測定方法などを考慮すると妥当なものと思われるが、その性別、年齢、死因等はまったく不明であり、正常膀胱組織例としては適切であるとは必ずしもいいきれない。今後正常膀胱組織の対象やその採取法に関してはさらに検討を要す。

低コンプライアンス膀胱症例については、非神経因性膀胱症例では平滑筋の萎縮、平滑筋成分の減少や結合織成分の増加といった膀胱壁の線維化を認めたのに対し、神経因性膀胱症例では正常膀胱組織に比し、軽度の結合織成分の増加を認めたが、平滑筋成分に関しては差を認めなかった。このことは非神経因性膀胱症例の膀胱コンプライアンスの低下は膀胱壁の器質的な変化によるものであるのに対し、神経因性膀胱では必ずしも膀胱壁の線維化といった器質的な変化を伴わずとも、すでに膀胱壁の柔軟性、弾力性は欠如しており、この柔軟性の欠如は除神経による平滑筋を主体とした膀胱壁の機能的な特性の変化に依存するものであることがうかがえる。金子<sup>8)</sup>は膀胱の伸展性、弾力性の喪失は神経損傷による直接作用であり、長期経過により器質的な変化が加わると述べている。Sislow<sup>9)</sup>は神経因性の低コンプライアンス膀胱は仙骨神経前根のみの切断により起こり、その結果残存交感神経は過活動の状態にあるとし、後根の切断では膀胱は容量の増加と排尿筋反射の消失が起こると述べている。また Sehn<sup>10)</sup>はラット膀胱を用いて膀胱過伸展による平滑筋細胞間の神経軸索の変性を電顕レベルで報告している。しかし膀胱コンプライアンスは経時的に変化するものであり、必ずしもそういった簡明な機序だけでは十分に説明できない。そこに尿路感染や残尿、高圧膀胱による膀胱の過伸展や虚血、炎症、放射線治療や化学療法の施行など種々の因子が修飾を加えるものと思われる。放射線照射は線量依存性に粘膜層のうっ血や充血、浮腫、潰瘍、間質の毛細血管拡張、静脈血栓、細動脈の壊死、線維芽細胞の増殖を惹起し、線維化を招くといわれており<sup>11)</sup>、膀胱機能障害をさらに複雑なものにしている。

近年種々の神経ペプチドが発見されており、泌尿器科領域でも少しずつ報告されるようになった<sup>12-14)</sup>。神経因性の低コンプライアンス膀胱における柔軟性の低下に関しては従来のコリン性、アドレナリン性だけでは様々な現象を説明できず、今後神経ペプチドも含

めた非コリン非アドレナリン性収縮の面からもさらに検討を要すものと考えられる。

## 結 語

1. 低コンプライアンス膀胱症例を対象に、膀胱拡大術を施行した膀胱組織を用いて神経因性膀胱、非神経因性膀胱症例につき比較、検討を行った。
2. その結果、非神経因性膀胱症例ではコントロール群に比べ著明な結合織成分の増加と平滑筋成分の減少を示したが、神経因性膀胱症例では軽度の結合織成分の増加を示したが、平滑筋成分には著片を認めなかった。
3. 以上の結果より、非神経因性膀胱症例の膀胱コンプライアンスの低下は線維化といった膀胱壁の器質的な変化に伴うものであるのに対し、神経因性膀胱症例の膀胱コンプライアンスの低下は主として膀胱壁の機能的変化に基づくものであると考えられた。

## 文 献

- 1) 斉藤政彦, 加藤隆範, 近藤厚生, ほか: ヒト神経因性膀胱の薬理学的特徴. Carbachol, ATP,  $\text{CaCl}_2$  に対する反応性. 日泌尿会誌 82: 1947-1953, 1991
- 2) 大西規夫, 貴島洋子, 田原秀男, ほか: 低コンプライアンス膀胱の病理学的検討. 神経因性膀胱研究会誌 4: 41-43, 1993
- 3) 大西規夫, 内田亮彦, 際本 宏, ほか: 神経因性膀胱に伴う二次性膀胱尿管逆流症 (Secondary VUR) の腎機能障害と尿路管理について. 日泌尿会誌 82: 473-480, 1991
- 4) Kondo A and Susset JG: Collagen content in detrusor muscle and ratio of bladder weight to body weight. Acta Urol Jpn 19: 683-687, 1973
- 5) Gilpin SA, Gosling JA and Barnard RJ: Morphological and morphometric studies of the human obstructed, trabeculated urinary bladder. Br J Urol 57: 525-529, 1985
- 6) Swaiman IF and Bradley WE: Quantitation of collagen in the wall of the human urinary bladder. J Appl Physiol 22: 122-124, 1967
- 7) Shapiro E: Computer-assisted analysis of myelodysplastic bladders conducted. A.U.A TODAY 4: 1-12, 1991
- 8) 金子茂男: 排尿機構にかんする検討 第11報: 子宮頸癌根治術後の神経因性膀胱 (その1), 排尿機能検査による検討. 日泌尿会誌 75: 561-569, 1984
- 9) Sislow JG and Mayo ME: Reduction in human bladder wall compliance following decentralization. J Urol 144: 945-947, 1990
- 10) Sehn JT: The ultrastructural effect of dis-

- tension on the neuromuscular apparatus of the urinary bladder. *Invest Urol* **16**: 369-375, 1979
- 11) Marberger H, Bartsch G, Huber W, et al.: Orgotein: A new drug for the treatment of radiation cystitis. *Curr Therap Res* **18**: 466-475, 1975
- 12) Dion S, Corcos J, Carmel, et al.: Substance p and neurokinins as stimulants of human isolated urinary bladder. *Neuropeptides* **11**: 83-87, 1988
- 13) Poppel HV, Stessens R, Baert L, et al.: Vasoactive intestinal polypeptidergic innervation of human urinary bladder in normal and pathological conditions. *Urol Int* **43**: 205-210, 1988
- 14) Rouissi N, Nantel F, Drapeau G, et al.: Inhibitors of peptidases: How they influence the biological activities of substance p, neurokinins, bradykinin and angiotensin in guinea pig, hamster and rat urinary bladders. *Pharmacology* **40**: 196-204, 1990
- (Received on November 1, 1993)  
(Accepted on April 3, 1994)